



# Viejos y nuevos anticoagulantes: ¿Comienzo de una nueva era?

## Old and New anticoagulants: The beginning of a new era?

**Dra. Aida Crespo Guerra<sup>1</sup>; DrC. Fidel Cáceres Lóriga<sup>11</sup>**

I Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico. Máster en Ciencias. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

II Especialista de II Grado en Cardiología. Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

### RESUMEN

La utilización de cumarinas y heparinas desde hace más de sesenta años, es una herramienta médica eficaz y poderosa para tratar y prevenir las enfermedades tromboembólicas, deslustradas no obstante, por la poca seguridad que se les atribuye y la necesidad frecuente de controles de laboratorio. Por tales motivos, la búsqueda del anticoagulante ideal es un desafío vigente y un campo activo en la investigación científica; su objetivo son fármacos que inhiban factores específicos de la coagulación, capaces de excluir los puntos débiles de los disponibles. En este artículo se revisan aspectos fisiopatológicos en la formación del trombo, historia, mecanismos de acción y limitaciones de viejos anticoagulantes a la luz del surgimiento reciente de nuevos fármacos, inhibidores de factores IIa y Xa, cuya eficacia y seguridad se han contrastado recientemente con los tradicionales, en programas muy amplios que incluyen fibrilación auricular y síndromes coronarios y que, potencialmente, podrían sustituirlos en un futuro cercano.

**Palabras clave:** Anticoagulantes, trombosis, warfarina, heparina, rivaroxabán, dabigatrán, fondaparinux, apixabán.

### ABSTRACT

Use of coumarin and heparin for more than sixty years, has been an effective and powerful medical tool for treatment and prevention of thromboembolic diseases, tarnished nevertheless, by their little security and laboratory controls which are frequently needed. Such reasons make for an effective challenge and an active field, searching the ideal anticoagulant in scientific investigation, drugs to inhibit specific clot factors, able to exclude the weak points of the available ones is its goal. In this article, we consider physiopathology for thrombi formation and we review too the history, pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of old anticoagulants drugs, their limitations, just when new anticoagulants drugs have emerged as inhibitors of thrombin or Xa factor, whose effectiveness and security are being contrasted with the traditional ones in wide programs of current execution with atrial fibrillation and coronary syndromes included, and they could potentially substitute the old ones in a near future.

**Key words:** Anticoagulants, thrombosis, warfarina, heparin, rivaroxaban, dabigatran, fondaparinux, apixaban.

**Correspondencia:** Dra. Aida Crespo Guerra. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.  
**Correo electrónico:** aicre@infomed.sld.cu.

## INTRODUCCIÓN

Los trombos pueden formarse tanto en los vasos como en las cavidades cardiacas y en la microcirculación, en dependencia de factores hemodinámicos y hemorreológicos, diferentes en arterias y venas—, determinantes en su composición y estructura. Los venosos, propios de zonas de estasis, son ricos en hematíes y pobres en plaquetas con mucha fibrina interpuesta y gran cola gelatinosa rojo intenso dispuesta en la dirección del flujo sanguíneo. Los arteriales se originan en condiciones de alto flujo, generalmente turbulento, favorecidos por placas ateroscleróticas erosionadas o rotas, que exponen la matriz subendotelial trombogénica a las plaquetas y factores plasmáticos de la coagulación, tienen una cabeza grande formada por plaquetas agregadas y leucocitos atrapados en delgadas hebras de fibrina, y cola rojiza amarillenta orientada en sentido opuesto a la circulación y cuando son oclusivos, estancan la sangre y pueden extenderse como los trombos de estasis. En vasos de bajo a mediano flujo poseen una composición variada y se les llama trombos mixtos. Al envejecer, sufren cambios estructurales progresivos, hasta que son totalmente digeridos por las enzimas del sistema fibrinolítico.<sup>1</sup>

La trombosis venosa profunda (TVP) puede ser el origen de graves complicaciones al obstruir el flujo o provocar émbolos en la circulación pulmonar. Las aurículas o ventrículos dilatados o funcionalmente deficientes son el punto de partida para el tromboembolismo que impacta la circulación cerebral o provoca embolismos periféricos, como también lo son la inflamación, deficiencias y prótesis de los mecanismos valvulares. En estos procesos, el mecanismo de la formación del trombo se debe fundamentalmente a la activación del sistema plasmático de la coagulación y la participación de las plaquetas es menos importante. Contrariamente, en la trombogénesis arterial, el eje central lo constituyen las plaquetas estrechamente relacionadas con el endotelio modificado, y con los factores de la coagulación, mecanismos inseparablemente unidos por la trombi-  
na, factor clave para la conversión de fibri-

nógeno en fibrina y también potente agonista de las plaquetas.<sup>1,2</sup>

En general la predisposición a la trombosis está dada por factores genéticos, edad, género, estilos de vida inadecuados, factores hemostáticos, embarazo, menopausia, diabetes, neoplasia, cirugía, traumatismos y sepsis. El tromboembolismo venoso origina ingresos hospitalarios frecuentes y elevación de los gastos en los sistemas de salud por las recurrencias, el riesgo de síndrome post-flebítico y su efecto emocional en los pacientes. La trombosis arterial, con frecuencia, es manifestación clínica de la aterosclerosis que afecta las arterias de cualquier órgano y origina enfermedades que clasifican entre las primeras causas de muerte en los países desarrollados. Por lo cual, la trombosis, sea cual fuere su origen, venoso, arterial o de cavidades cardiacas, es una causa mayor de morbilidad y mortalidad.<sup>1,3,4</sup>

En todas las causas mencionadas, los anticoagulantes constituyen un pilar fundamental del tratamiento, con el objetivo de evitar la extensión y recurrencias de la trombosis. Pese a la amplia aplicación clínica, aún es pobre la variedad de fármacos anticoagulantes disponibles, y prácticamente se han limitado a las heparinas, para un efecto rápido y a los antagonistas de vitamina K para el mantenimiento a largo plazo.

Este artículo, con una mirada a los elementos que intervienen en la formación del trombo, reúne los aspectos históricos que dieron inicio al uso de los anticoagulantes devenidos clásicos, sus mecanismos de acción y limitaciones, conjuntamente con las características de los nuevos fármacos que pueden hoy día alternar o potencialmente reemplazar a los tradicionales por los resultados de sus aplicaciones en ensayos clínicos.

### Breve historia de los anticoagulantes clásicos

En Wisconsin, el Dr. Paul Karl Link en 1933, analizó ciertas alfalfas silvestres utilizadas como pasto para el ganado y aisló el dicuma-

rol, perteneciente a las cumarinas, así fue como se vinculó esta sustancia química con el trastorno hemorrágico que los veterinarios de Dakota del Norte y Alberta ya habían observado en el ganado al ingerir este forraje, fenómeno descrito también en Dinamarca, en pollos, por carencia de ciertos componentes en la alimentación. Hacia 1929, Dam había aislado el principio que revertía este proceso y lo nombró vitamina K por el efecto en la coagulación (koagulation).<sup>5,6</sup>

Pero no fue hasta la década de los años 40 del pasado siglo cuando el Dr. Link desarrolló un principio activo muy estable relacionado con el dicumarol, al cual denominó WARFARIN por las iniciales de su equipo (**Wisconsin Alumnae Research Foundation Coumarin**) que se aplicó primeramente como raticida. También se conoció la estructura química de la vitamina K y de compuestos de varios grupos farmacológicos, como la 4-hidroxycumarina. El Dr. Shepard Shapiro en Nueva York, confirmó que la vitamina K podía contrarrestar el efecto anticoagulante de la dicumarina. Estos hallazgos dieron inicio a la aplicación de estas sustancias en medicina, por lo que en 1944, Nichol introdujo el dicumarol en la prevención a largo plazo de la recurrencia del infarto agudo del miocardio, pero en los años 50 fue desplazado por la warfarina por tener mejor disponibilidad. Había nacido la "Era Dicumarínica". No obstante, fue en 1978 cuando se conoció que la warfarina inhibe la acción del complejo enzimático epóxido reductasa, con lo que inactiva a la vitamina K en los microsomas hepáticos y evita la gamma carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, para su conversión en factores biológicamente activos.<sup>1,7</sup>

En 1918, Howel y Holt que investigaban sustancias procoagulantes desde 1915, aislaron una sustancia que retardaba considerablemente la coagulación, a la que llamaron heparina, por encontrarse abundantemente en el hígado. Más de veinte años después Brinkhous y colaboradores, demostraron que para realizar su actividad anticoagulante la heparina necesita de un cofactor plasmático, nombrado Antitrombina III en 1968, por Abildgaard, y más tarde sólo Antitrombina (AT).<sup>5,8</sup>

Hasta nuestros días, estas sustancias anticoagulantes se utilizan en una amplia gama de problemas clínicos y la heparina sigue siendo objeto de estudio por sus propiedades de glucosaminoglicano complejo, que se une a AT y potencia su actividad, mediante una unidad de aminoazúcar contenida en una secuencia pentasacárida. Sus cargas altamente negativas facilitan su unión con sulfato de protamina utilizado para neutralizar su actividad anticoagulante.

Entre 1988 y 1994, se introdujeron en la práctica clínica las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), algunas, ultra pequeñas (2 500-5 000 Da), obtenidas por degradación enzimática de heparina no fraccionada. Su bajo peso molecular (PM) determina que prácticamente no se unan a trombina, sólo a factor Xa. Ejercen su efecto anticoagulante indirectamente a través de AT, como su precursora, pero la principal ventaja en relación con esta, es la menor unión a proteínas, por lo que su efecto anticoagulante es más predecible y su vida media más larga permite una o dos inyecciones subcutáneas por día.

Con Fondaparinux la más pequeña de esta familia con PM de 1 728 Da, introducida en 2002, las heparinas, de origen natural, pasaron a la síntesis química y mejoraron aún más sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas porque potencian aproximadamente, en 300 veces la inhibición específica de factor Xa, con vida media de 17 horas, biodisponibilidad de 100%, y sin efectos conocidos sobre plaquetas, se ha autorizado en cirugía ortopédica para profilaxis y tratamiento del trombo embolismo venoso.<sup>9,10</sup>

### Inconvenientes y riesgos de la anticoagulación

El tratamiento con anticoagulantes es poco práctico, por numerosas desventajas. En el caso de warfarina: Limitaciones en la farmacocinética (polimorfismo genético), variabilidad en la respuesta de paciente a paciente, carencia de dosis fijas, acción lenta, interacciones con medicamentos y alimentos, necesidad de control frecuente por Tiempo de Protrombina expresado en INR (siglas en inglés de International Normalized Ratio), ventana terapéutica estrecha. Con respecto a

heparina: Farmacocinética muy compleja, acción antitrombínica indirecta, mediada por AT, administración parenteral frecuente, respuesta impredecible, beneficios cuestionables en combinación con otros antitrombóticos, necesidad de control de laboratorio con Tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa) y potencial para ocasionar trombopenia y osteopenia.

Baste decir que según estadísticas del último lustro en Estados Unidos, heparina y warfarina clasificaron en el tercero y sexto lugares respectivamente entre los medicamentos causantes de eventos adversos graves y aunque las heparinas de bajo peso molecular y Fondaparinux han significado un importante paso de avance, la administración parenteral es un obstáculo; de forma tal, en los últimos años se ha tratado de desarrollar fármacos que se acerquen más al ideal, esto es, que se administren por vía oral y en dosis fijas, con tiempo de inicio rápido y acción más prolongada, efecto predecible (relación lineal dosis respuesta), sin efectos secundarios importantes ni interacciones significativas con otros medicamentos ni alimentos, metabolismo no relacionado con variantes funcionales de genotipos del citocromo P-450 (isoforma CYP2C9) o de VKOR1, que afectan la farmacocinética de la warfarina o la actividad de vitamina K respectivamente, con altos índices de eficacia y seguridad que permitan prescindir de controles de laboratorio, con la disponibilidad de un antídoto y relación costo beneficio adecuado.<sup>11-15</sup> Decenas de moléculas se han probado, sobre todo aquellas que inhiben etapas específicas de la coagulación.<sup>16,17</sup>

- Inhibidores o modificadores de la activación y respuesta del factor VII: (IVFT, NAPc2, FVIIai).
- Inhibidores específicos de factor IXa (anti Factor IX activado).
- Moduladores del sistema de la proteína C: (Proteína C de origen plasmático, Proteína C activada, Proteína C recombinante, comercializada como Drotrecogín alfa y Trombomodulina soluble).
- Inhibidores de factor Xa: *Directos*: (Rivaroxabán, DX-9065, Razaxabán, Apixabán, Otamixabán, JTV-803, LY-517717). *Indirectos*: (Fondaparinux, Idraparinux ).

- Inhibidores de trombina: *Directos parenterales*: Hirudina, Argatrobán, Bivaluridina, Desirudina. *Directos orales*: Ximelagatrán, Etxilato Dabigatrán, AZD0837.

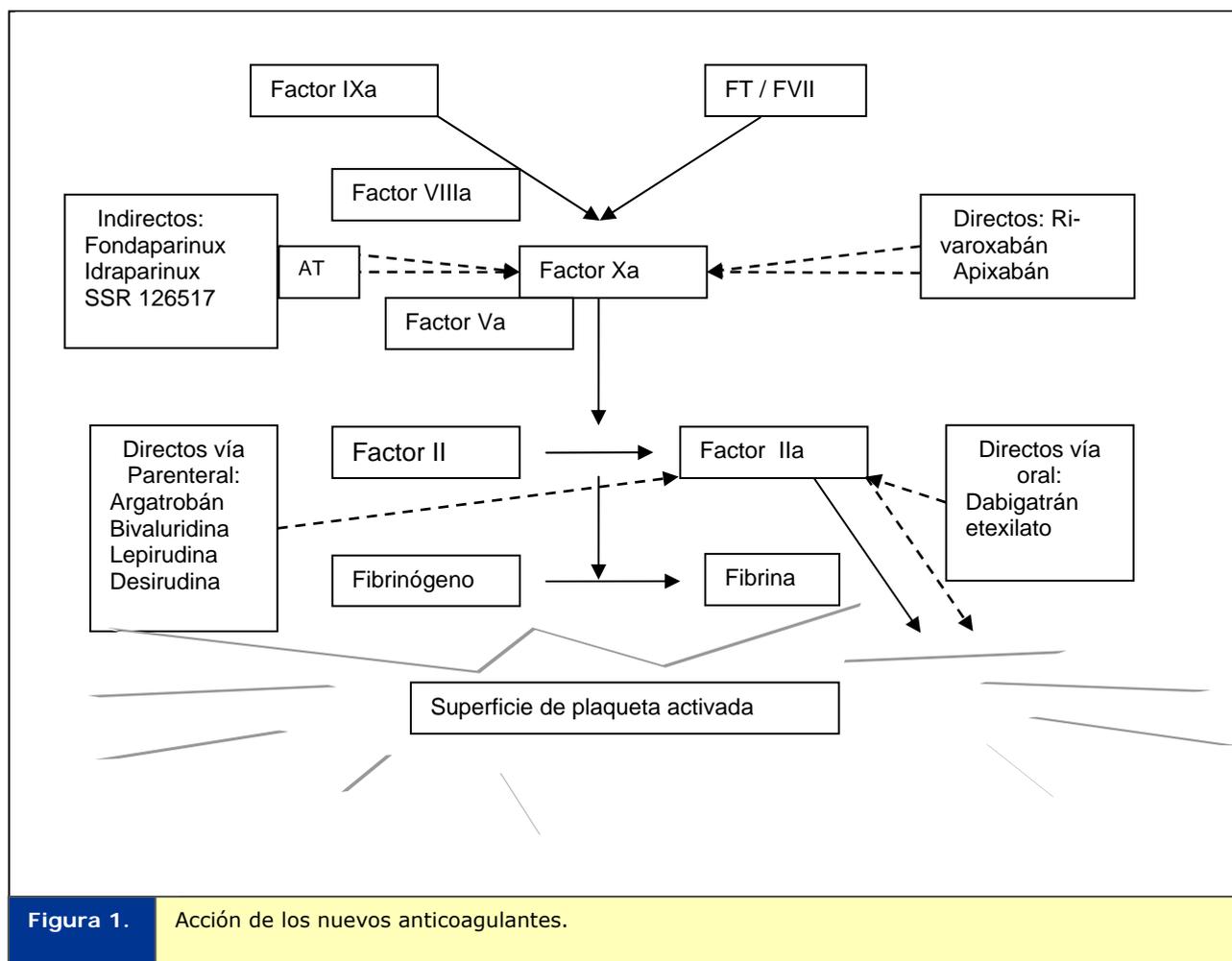
Algunas no han llegado a la fase III de ensayos clínicos para evaluar su eficacia, o no resultaron seguras como sucedió con ximelagatrán, otras, aunque se han comercializado, mantienen indicaciones muy precisas, y su uso no se ha generalizado como Drotrecogín alfa, para sepsis en adultos, Lepirudina y Argatrobán para trombocitopenia inducida por heparina y Bivaluridina que, al reducir las complicaciones hemorrágicas en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con revascularización percutánea, se convierte en una opción terapéutica alternativa a la heparina clásica.<sup>18-25</sup>

### Nuevos anticoagulantes

Al comenzar el nuevo milenio se focalizaron claramente dos líneas de investigación: disminución de la generación de trombina mediante inhibidores específicos de factor Xa, punto de enlace de la vía final común de la coagulación y el bloqueo directo de trombina, producto enzimático final, dado que la acción antitrombínica inhibe, además de la formación de fibrina, la activación plaquetaria (Figura 1). Las dos vertientes son objeto de polémicas entre investigadores, por las funciones biológicas de los factores diana que no se limitan sólo a la hemostasia, en particular, en el caso de IIa, sino se extienden a la proliferación celular y a la inflamación, además de la trombogenicidad que se les atribuye.<sup>12</sup> Emergieron así, nuevos fármacos para utilizar por vía parenteral y también oral, que se describen a continuación.

#### Idraparinux y SSR 126517

El primero pertenece a la segunda generación de pentasacáridos sintéticos, variedad hipermetilada de Fondaparinux, es antitrombina de uso parenteral con biodisponibilidad de 100%, permite una inyección subcutánea semanal por vida media aproximada de 80 horas, pero con dosis repetidas de manera estable puede alcanzar 66,3 días. Se excreta sin cambios por vía renal lo que indica precaución en pacientes con aclaración de crea



tinina menor de 30 ml/ min. Se desconoce su seguridad en el embarazo y no posee antídoto, por lo que se desarrolló el SSR 126517, variedad biotinilada del anterior que se revierte con avidina en inyección endovenosa, al formar un complejo estable con biotina, rápidamente aclarado por los riñones.

El Grupo Van Gough lo comparó en dos ensayos con diseños aleatorios y más de 5 000 pacientes con TVP y tromboembolismo pulmonar (TEP) en dosis subcutánea de 2,5mg 1 v/semana, contra Heparina seguida por Antivitamina K (ajustado por INR) y seguimiento de 3-6 meses, con puntos finales dados por recurrencias y hemorragias. Demostró no inferioridad al tratamiento convencional en TVP, pero menor eficacia en TEP por mayores recurrencias de tromboembolismos, lo que indica la necesidad de ensayar dosis mayores en TEP<sup>24</sup>. Adicionalmente, se extendió el ensayo durante 6 meses más en 1 215 de estos pacientes para comparar

con placebo, se comprobó reducción significativa del riesgo con mayor índice de hemorragias.<sup>26</sup>

#### Rivaroxabán

Derivado de oxazolidinona, primer inhibidor selectivo de factor Xa tanto libre como unido al complejo protrombinasa. De administración oral, se absorbe por el tubo gastrointestinal, sin interacciones con alimentos y biodisponibilidad de más de 80%. Alcanza mayor concentración en plasma 3 horas después de su ingestión y la vida media oscila entre 5 y 9 horas, y más en ancianos. Presenta metabolismo hepático por isoenzimas CYP3A4, CYP212 y CYP de mecanismo independiente, por lo que se contraindica en pacientes con afección hepática severa y debe administrarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos inhibidores de estos sistemas enzimáticos. Se excreta por la orina y 1/3 por vía intestinal. No afecta las

pruebas de laboratorio habituales, excepto ligeramente en la fase de pico plasmático y al igual que con las HBPM, debe controlarse con anti Xa.<sup>12</sup>

En dos ensayos aleatorios, EINSTEIN y ODIX con 543 y 613 pacientes, se compararon varias dosis de Rivaroxabán con HBPM, seguido por antagonistas de vitamina K controlados por INR. La evaluación clínica y por ultrasonido demostró reducción del trombo sin signos de recurrencias. En 2008 se mostraron resultados del programa RECORD en el que Rivaroxabán demostró superioridad a Enoxaparina para prevenir TVP y TEP en casi 10 000 pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla con tasas de sangrado bajas, similares y sin daño hepático. El programa actual de estudios clínicos con Rivaroxabán es multicéntrico y se aplica para prevenir TVP en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos (MAGELLAN) y particularmente en Cardiología con el estudio aleatorio ATLAS en la modalidad doble ciego y controlado con placebo para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes luego de síndrome coronario agudo en diferentes dosis combinado con ácido acetil salicílico o con este fármaco más tienopiridina frente a antiagregantes solos.<sup>27-30</sup>

Recientemente se presentaron los resultados del último corte del Programa ROCKET-AF que, con el objetivo de prevenir accidente cerebro vascular a punto de partida de fibrilación auricular no valvular en comparación con warfarina, incluyó más de 14 000 pacientes con alto riesgo por puntaje CHADS<sub>2</sub> mayor de 3, edad media 73 años y más de 55% con antecedentes de ictus: las tasas de hemorragia para ambos anticoagulantes fueron similares y Rivaroxabán mostró no inferioridad frente a Warfarina en la prevención.<sup>31,32</sup>

### Dabigatrán etexilato

Es un profármaco, con PM de 628 Da, una vez absorbido por vía digestiva en medio ácido (promovido por ácido tartárico incorporado en las tabletas), y por acción de esterasas en la circulación portal y en el hígado se convierte en Dabigatrán, su forma activa, aproximadamente 20% se conjuga y se ex-

creta por las vías biliares, sin participación del citocromo P-450, por lo que es bajo el riesgo de interacción con otros medicamentos. Su vida media es 8 horas y puede duplicarse con dosis múltiples. La biodisponibilidad es pobre, aproximadamente 6%, por lo que se requieren dosis altas para lograr concentraciones adecuadas en el plasma donde alcanza su pico máximo a las 2 horas de la administración. Aproximadamente 80% se excreta sin cambios por los riñones, por lo que se contraíndica en pacientes con insuficiencia renal. Actúa por la inhibición directa del factor IIa libre y unido al coágulo e indirectamente inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina. El tiempo de ecarina es la prueba de laboratorio más prolongada en relación con la dosis.<sup>33-35</sup>

El programa de ensayos clínicos REVOLUTION investiga en más de 34 000 pacientes el efecto de este fármaco en el tratamiento y prevención de enfermedades trombo embólicas, los primeros terminados fueron los relacionados con la profilaxis de TVP en cirugía ortopédica, con criterios de no inferioridad y de modo aleatorio con doble ciego a enoxaparina o dabigatrán, por lo que se ha aprobado en Europa, Estados Unidos y Canadá para estas indicaciones.<sup>34, 35</sup>

Como parte de este programa en 2009 se expusieron los resultados del ensayo RE-LY (Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) observados en 18 113 pacientes aquejados de fibrilación auricular no valvular, tratados con dos dosis de Dabigatrán 110 y 150 mg, dos veces por día, designadas a doble ciego, o con warfarina: 63,6% eran hombres y la edad media fue de 71 años, con puntaje CHADS<sub>2</sub> promedio de 2,1, la reducción del riesgo de accidente cerebro vascular y tromboembolismo resultó similar en los tres grupos aunque con mayor incidencia de hemorragia para warfarina en relación con la dosis menor de dabigatrán. En este ensayo se hicieron varios subgrupos para diferenciar pacientes con mayor riesgo: 7 258 ≥ 75 años, de ellos 3 505 con insuficiencia renal, 3 623 con antecedentes de cardiopatía isquémica o ictus, 1 257 tratados con cardioversión, con puntaje CHADS<sub>2</sub> moderado, alto o bajo. Aunque en general hubo buena tolerancia, dabigatrán se asoció con mayor incidencia de dispepsia en relación

con warfarina, por lo que debe tenerse en cuenta este factor.<sup>36-40</sup>

También se mostró eficaz aunque con incremento en el riesgo de hemorragia dosis dependiente, en el estudio multicéntrico RE-DEEM, para la prevención secundaria en 1 878 pacientes con síndrome coronario agudo reciente, con elevación o no del segmento ST, y alto riesgo de nuevos eventos, en adición al tratamiento con dos antiagregantes y contra placebo y además se explora en intervención coronaria percutánea en comparación con enoxaparina.<sup>41</sup>

### Apixabán

Molécula pequeña con PM de 460 Da. Se absorbe por el tracto digestivo con mayor concentración plasmática 3 horas después, biodisponibilidad mayor a 50% y vida media entre 9 y 14 horas. Se metaboliza en hígado de forma análoga a rivaroxabán y como éste, inhibe la forma libre de factor Xa tanto como la unida al complejo protrombinasa. Se excreta fundamentalmente por las heces y 25% por la orina. Puede controlarse mediante la inhibición de Xa.<sup>4, 42</sup> Los ensayos clínicos en fase III lo estudian en dosis de 5 mg: el APPRAISE-2 para la prevención de isquemia aguda en 10 800 pacientes con síndrome coronario reciente en comparación con antiagregante y placebo.<sup>43-47</sup> También en pacientes con fibrilación auricular se ha comparado con warfarina en el ensayo ARISTOTLE y con aspirina en pacientes no elegibles para anticoagulación pero con alto riesgo de accidente cerebrovascular en el AVERROES, cuyo diseño incluyó 5 599 pacientes designados en forma aleatoria y a doble ciego para recibir 5 mg de apixabán dos veces por día o entre 81 y 324 mg de aspirina diariamente en el que apixabán redujo el riesgo de embolismo sin aumentar significativamente el riesgo hemorrágico.<sup>48-50</sup>

### CONCLUSIONES

Llegada la senectud, Warfarina y Heparina podrían ser desplazadas por los nuevos fármacos que, con criterios de no inferioridad y superioridad mostrada por alguno de ellos, compiten por reemplazarlas y ya han demostrado eficacia y seguridad en determinadas indicaciones y es de esperar que los ensayos

en desarrollo puedan ampliar este perfil. Además es necesario investigar sustancias como antídotos que ninguna posee, excepto SSR 12651 y dilucidar la mejor diana, dadas las funciones de cada factor en el organismo, porque los antitrombóticos directos tienen la ventaja de influir indirectamente sobre las plaquetas, pero... ¿hasta dónde se podrá bloquear a la trombina sin afectar otras de sus funciones? Se necesitará también evaluar de manera personalizada el riesgo-beneficio en ancianos, quienes frecuentemente necesitan otros medicamentos, amiodarona, verapamilo, quinidina por lo que muchas veces presentan gastritis e insuficiencia renal, de particular importancia para prescribir dabigatrán. En el criterio de algunos investigadores será difícil suplantar totalmente a los fármacos tradicionales por la variedad de indicaciones clínicas y los nuevos sólo serán más útiles en combinación con los tradicionales o una alternativa para quienes no pueden recibir warfarina, opinión que compartimos, aunque no hay dudas sin embargo, de que estamos en el umbral de una nueva era.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsh J, Anand S S, Jonathan L H, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals. From the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
2. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;(Supl 6):2H-10H.
3. Espinoza UAM. Trombopprofilaxis en el paciente quirúrgico. *Rev Chil Anestesia*. 2008;37:9-20
4. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:380-386.
5. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141(6):757-63. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J*

- Haematol. 2008 Jun; 141(6):757-63. Epub 2008 Mar18.
6. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994;89(1):432-49.
  7. Scazziotta A. Oral anticoagulants. Vitamin K: Dependent proteins. En: Altman R, editor. *Thrombosis: Physiology, illness mechanisms and Treatment*. Buenos Aires: Akadia; 2005. p. 443.
  8. Altman R. New anticoagulants. Post Dicoumarin age. En: Altman R, editor. *Thrombosis: Physiology, illness mechanisms and Treatment*. Buenos Aires: Akadia; 2005. p. 479.
  9. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet*. 2002;18;359(9319):1710-1 *Lancet* 2002, 359;1710-11
  10. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-1853.
  11. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, González-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:1750-1759.
  12. Marco P, Tarín F, Lucas J. New oral anticoagulants: Molecules' characteristics, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Supl 2):66-69.
  13. Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol*. 2006;134,3-19.
  14. Mousa SA. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and Cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2006 May;42(5):331-50.
  15. Haremborg J, Wehling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: Inhibitors of Factor Xa and Factor IIa. *Semin Thromb Haemost*. 2008;39:57. Klement P, Rak J. Emerging anticoagulants: mechanism of action and future Potential. *Vnitr Lek* 2006 Mar; 52(Suppl 1):119-22.
  16. Klement P, Rak J. Emerging anticoagulants: mechanism of action and future Potential. *Vnitr Lek*. 2006 Mar; 52(Suppl 1):119-22.
  17. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood*. 2005;105(2):453-63.
  18. Weitz JI, Bates M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-1853.
  19. Fareed J, Iqbal O, Cunanan J, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Chaining trends in anti-coagulant therapies. Are heparins and oral anti coagulants challenged? *Int Angiol*. 2008;27(3):176-92.
  20. Gray A, Wallis DE, Hursting MJ, Katz E, Lewis BE. Argatroban therapy for heparin induced thrombocytopenia in acutely ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(4):353-61.
  21. Lepor NE. Anticoagulation for acute coronary syndromes: from heparin to direct thrombin inhibitors. *Rev Cardiovasc Med*. 2007;8 (Suppl 3):S9-17.
  22. Bauer KA. New anticoagulants. *Am Hematol Educ Program*. 2006;450-56.
  23. Hartmann F. Safety and efficacy of bivalirudin in acute coronary syndromes. *Curr Pharm Des*. 2008;14(12):1191-6.
  24. Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs. anti Xa, is one better? *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:67-72.
  25. Savonitto S, Morivi N. Bivalirudin as an anticoagulant during percutaneous coronary interventions in Acute Coronary Syndromes: Strengths and doubts. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):361-64.
  26. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1094-1104.

27. Eriksson BI, Borris LC, Fiedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
28. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of thromboembolism after total hip arthroplasty a double blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-39.
29. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
30. Albrecht G. El nuevo anticoagulante oral Rivaroxabán y sus futuras aplicaciones en Cardiología. CIMEQ. Conferencia; La Habana: abril 2009.
31. Gensh C, Hoppe U, Böhm M, Laufs U. Late-breaking clinical trials presented at the American Heart Association Congress in Chicago 2010. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(1):1-9.
32. Chaudhari D, Bhuriya R, Arora R. Newer Anticoagulants as an Alternate to Warfarin in Atrial Fibrillation: A Changing Paradigm. *Am J Ther.* 2011;18, e1-e11.
33. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1-22. for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy.* 2008 Nov; 28(11):1354-73.
34. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(11):1354-73.
35. Guay DR. Dabigatran etexilate: a possible replacement for heparinoids and vitamin K antagonists? *Hosp Pract (Minneapolis).* 2011;39(1):105-25. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2010; 104(6):1106-15. Epub 2010 Oct 21.
36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parek H, et al; The RE-LY Study Group. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. Erratum in *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877.
37. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1106-15.
38. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parek A, Chernick MR, Pogue J, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and experience cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122(22):2246-53.
39. Garnock-Jones KP. Dabigatran etexilate: A review of its use in the prevention of stroke systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(1):57-72.
40. Heidbuchel H, Verhamme P. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: from RE-LY to daily clinical practice. *Acta Cardiol.* 2010;65(5):491-7.
41. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Robert J, Siegbahni A, et al; for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;113.
42. Morell J, Sullivan B, Khalabuda M, McBride BF. Role of orally available antagonists of factor Xa in the treatment and prevention of thromboembolic dis-

- ease: focus on rivaroxaban. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(9):986-1000.
43. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. New oral anticoagulants drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104(1):49-60.
44. Bonaca MP, Steg PG, Feldman LJ, Canales JF, Ferguson JJ, Wallentin L, et al. Antithrombotics in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(11):969-84.
45. Romualdi E, Ageno W. Investigational factor Xa inhibitors for thrombosis and
48. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Díaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in Atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J.* 2010;159(3):348-353. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Mar;12(4):567-77.
49. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
50. Giorgi MA, Cohen AH, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: dabigatran, apixaban and rivaroxaban. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):567-77.
- acute coronary syndromes. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(4):495-505.
46. Becker RC, Alexander JH, Newby LK, Yang H, Barret Y, Mohan P, et al. Effect of Apixaban, an oral and direct factor Xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):976-983.
47. Roser-Jones C, Becker RC. Apixaban an emergent oral factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29(1):141-6.
- Fecha de recepción:17 de julio del 2011.  
Fecha de aceptación:3 de septiembre del 2011.